Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr. F. Flury.

Ueber Nebenwirkungen einiger modernerer Chemotherapeutica

(Prontosil, Uliron, Atebrin).

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der Hohen Medizinischen Fakultät der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von **Agnes Thissen** aus Düsseldorf.

Würzburg 1939.

Druck: Jos. Kopineck Mülheim a. d. Ruhr.

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

Berichterstatter:
Prof. Dr. phil. et med. Ferdinand Flury.

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet.

1. Prontosil.

1932 wurde das Farbstoffpräparat Prontosil von **Mietsch** und **Klarer** synthetisch hergestellt. Leitend bei der Herstellung war der Gedanke, nicht nur die Protozoeninfektion, sondern auch die Infektion mit Kokken chemotherapeuthisch angreifen zu können. Anfang 1935 wurde Prontosil, das zuerst den Namen Streptozon führte und von der I. G. Farbenindustrie hergestellt wird, in Deutschland in die Therapie eingeführt. Als Prontosil-Präparate sind heute im Handel: Prontosil rubrum in Tabletten zu 0,3 g und 0,5 g („stark"), Prontosil solubile Ampullen zur intramusculären Injektion in 2,5 bzw. 5prozentiger Lösung, Prontosil album in Tabletten zu 0,3 g und 0,5 g („stark"). Die Dosierung, wie sie von der Firma empfohlen wird, ist folgende: In schweren Fällen behandle man sofort oral und intramusculär und zwar 2–3 g per os und 0,25–0,5 g intramusculär pro Tag verteilt auf drei Einzeldosen. Tritt eine Besserung ein, kann man sich auf die orale Therapie beschränken.

Prontosil rubrum enthält als wirksames Prinzip das 4-Sulfonamid-2', 4'-diaminoazobenzol. Es löst sich leicht in Aceton, mäßig in Alkohol, während es in Wasser fast unlöslich ist. Durch Zusatz von verdünnter Salzsäure entsteht das salzsaure Salz, das in kaltem Wasser schwer, in heißem Wasser jedoch leicht löslich ist.

Prontosil solubile reagiert sauer. Es ist nach den Angaben der Firma eine 2,5 bzw. 5prozentige Lösung des Dinatriumsalzes der 4-Sulfonamidophenylazo-7-acetylamino-1-oxynaphthalin-3,6-disulfosäure. In restlos trockenem Zustande ist die Verbindung sowohl in absolutem Alkohol wie in Aether, Aceton, Chloroform und Benzol unlöslich.

Prontosil album, das 1937 eingeführt wurde und in Deutschland weniger gebräuchlich ist, enthält farbloses p-Aminophenylsulfonamid. In kaltem Wasser ist die Verbindung schwer löslich, leicht dagegen in kochendem Wasser, in Aceton und verdünnter Salzsäure.

Was Resorption und Ausscheidung der Prontosilpräparate betrifft, hat man folgende Beobachtungen gemacht. Die gefärbten Prontosilpräparate werden, wie die schnell einsetzende Rotfärbung des Harns beweist, rasch resorbiert. Häufig werden dabei auch gelbliche Verfärbungen der Haut und der Skleren beobachtet. (Kein Ikterus). Prontosil album, der chemisch einfachste Körper der Reihe, wird nach 1 bis 2 Tagen nahezu vollständig wieder ausgeschieden. Ein beträchtlicher Teil wird im Stoffwechselprozeß acetyliert.

Die Analyse des Urins nach Verabreichung von Prontosil rubrum bzw. Prontosil solubile hat ergeben, daß ein Teil — bis mehr als die Hälfte der verabreichten Dosis – als p-Aminophenylsulfonamid ausgeschieden wird und zwar teils als freies Amid, teils als Acetylverbindung. Ein großer Teil wird aber auch unverändert ausgeschieden, was an der Farbe zu erkennen ist. Prontosil rubrum und solubile treten selbst bei hohen Dosen, sofern keine Erkrankung der Meningen vorliegt, nur spurenweise in den Liquor cerebrospinalis bzw. in das Kammerwasser über. Dieser Uebertritt wird aber durch entzündliche Prozesse sehr begünstigt. Prontosil album erreicht dagegen auch bereits bei normalen Meningen im Liquor nahezu dieselbe Konzentration wie im Serum (**Jauerneck** und **W. Gueffroy**).

Bei gestörter Nierenfunktion ist diese Ausscheidung manchmal beeinträchtigt. Darauf ist natürlich bei der Behandlungsdauer Rücksicht zu nehmen.

Während die übrigen Mittel zur Bekämpfung von bakteriellen Erkrankungen im „in vitro"-Versuch eine entwicklungshemmende und abtötende Wirkung auf Bakterien ausüben, zeigen die Prontosilpräparate nach **Domagk** hierbei keine bzw. fast keine Wirkung. Dagegen entfalten sie ihre antibakterielle Kraft „in vivo" am infizierten Organismus und zwar ganz besonders gegen Streptokokken. **Domagk** glaubt auf Grund seiner Versuche nicht, daß es sich hierbei allein um eine unspezifische, allgemeine und indirekte Wirkung des Prontosils auf den Organismus handelt, z. B. eine unspezifische Aktivierung des Retikuloendothels. In diesem Falle wäre die weitgehend spezifische Wirkung gegenüber Streptokokken schwer zu verstehen. Dagegen sprechen gewisse degenerative Veränderungen, die **Domagk** an den Kokken beobachtete, für ein direktes Angreifen des Prontosils bzw. eines Umwandlungsproduktes desselben an den Erregern.

Levaditi und **Vaismann** nehmen an, daß das Prontosil die Einkapselung der Streptokokken verhindert und das von diesen abgesonderte Leukocydin und Hämolysin neutralisiert. Für ein primäres Eingreifen der Prontosilpräparate an den Streptokokken sprechen auch die Versuche von **Bürgers**, wonach die Streptokokken auf Zusatz von Prontosil solubile hin ihre spätere Vitalfärbbarkeit mit verdünnter Kristallviolettlösung änderten. Die französischen Autoren **Tréfouel, Nitti** und **Bovet** stellten die Hypothese auf, daß nach Verabreichung von Prontosil rubrum und Prontosil solubile im Körper durch Reduktion Prontosil album entstehen könnte und daß letzteres für die Wirkung verantwortlich sei. Auf dieser Hypothese fußend, stellten

Colebrook und Mitarbeiter fest, daß Prontosil album in vitro tatsächlich einen, wenn auch nur geringen bakteriziden Effekt hat. Wäre dieser Desinfektionseffekt aber von entscheidender Bedeutung, dann müßten sulfonamidhaltige Präparate mit besserer Desinfektionswirkung chemotherapeutisch wirksamer sein, was aber nicht der Fall ist.

Nach den bisher vorliegenden Untersuchungsresultaten und auf Grund vieler eigener Versuche glaubt **Domagk** die Wirkung der Prontosilpräparate am besten durch die Annahme erklären zu können, daß die Substanzen an den Kokken selbst angreifen und zwar hauptsächlich direkt. Sie töten aber die Bakterien nicht ab, sondern schädigen sie nur, sodaß sie für den Organismus angreifbar, d. h. für die Phagozythose reif werden und zwar unter Mitwirkung von Serum, Blut und Gewebszellen, daß aber der Organismus immer noch eine große Leistung zu vollbringen hat, ehe sie ganz vernichtet sind. Man sieht also deutlich, daß der eigentliche Wirkungsmechanismus bisher noch nicht genau geklärt ist. Es stimmen aber alle Ansichten dahin überein, daß die Mitwirkung des gesamten Organismus erforderlich ist.

Wenn auch wirklich bedrohliche **Nebenwirkungen** bei der Prontosiltherapie trotz breitester Anwendung kaum vorgekommen sind, dürfte es trotzdem für den Arzt wertvoll sein, zu erfahren, welche Feststellungen überhaupt auf diesem Gebiet gemacht worden sind. Im Anfang der Prontosilverabreichung fällt zunächst immer wieder die Färbung des Harns und der äußeren Haut auf. So berichtet **Gmelin** 1935 bei 10 mit Prontosil behandelten Erysipelfällen im Kindesalter von einer leicht orangegelben Tönung der Haut, ohne daß die Skleren dabei verfärbt waren. Der Urin hatte gleichzeitig ein gelbrotes Aussehen. Innerhalb von 36 Stunden nach Absetzen des Medikamentes verschwand der Farbstoff aus dem Urin wieder. Bei Säuglingen beobachtete er häufig zu Beginn der Behandlung geringes Erbrechen, was, wie **Gmelin** glaubt, wohl durch den Geschmack bedingt war, da es sofort aufhörte, wenn Prontosil mit der Sonde gegeben wurde.

Im weiteren Schrifttum wird sehr häufig von Magenbeschwerden nach Prontosilgaben berichtet. So beobachteten **Klee** und **Römer** bei peroralen Gaben Magendrücken und Brechreiz. Es genügte jedoch jedesmal eine geringe Zugabe von Magnesia usta, um diese Symptome schnell zu beseitigen.

Ueber Nebenwirkungen ernsterer Art berichtet uns **Recknagel.** In zwei Fällen beobachtete er während der Behandlung nach Verabreichung einer Gesamtdosis von 200 ccm i. v. (10

mal 20 ccm) einen leichten Schüttelfrost mit Temperaturanstieg und deutlichen Herdreaktionen (Lunge, Gallenblase). Ferner traten bei zwei Patienten, die bis dahin keine intestinalen Erscheinungen hatten, eine Neigung zu Durchfällen auf, sobald nämlich die Dosis gesteigert wurde. Sie konnten sich aber an kleine Mengen (2 Tabletten im Tag) allmählich gewöhnen. **Recknagel** schilderte dann noch folgenden interessanten Fall. Einem 61-jährigen Mann, der seit 20 Jahren an schwerstem Gelenkrheumatismus litt, der, jeglicher Behandlung trotzend, zu schwersten Deformitäten und Ankylosen geführt hatte, wurde Prontosil verabreicht. Nach Darreichung von zweimal täglich 1 Tablette sank die Temperatur auf Normalwerte, die Schwellungen gingen zurück und auf Stöcken gestützt, machte der Patient sogar Gehversuche. Interessant war hierbei nun, daß eine Steigerung der Dosis keine Steigerung oder Besserung, sondern eher ein Aufflackern alter Entzündungsherde bewirkte. — Verschlechterung des Appetits, Uebelkeit, Erbrechen und Aufstoßen wurden von **Roth, Kramer** und **Opitz** öfters beobachtet. **Kramer** sah diese Nebenerscheinungen vor allem nach per oralen Gaben und zog deshalb die intravenöse Applikation vor. **Opitz** berichtet von einem 6-jährigen Jungen mit Streptokokkensepsis, bei dem nach intravenöser Injektion (10 ccm forte) enormes Erbrechen auftrat.

Daß sich Prontosil, ganz gleich ob in Lösung oder als Salbe, auch äußerlich mit gutem Erfolg anwenden läßt und zwar bei Haut- und Schleimhauterkrankungen, bei Schnittwunden, Phlegmonen und Karbunkeln, konnte **Jaeger** durch Versuche zeigen. Prontosil wird bei äußerer Anwendung von der Haut aufgenommen, wie die intensive Braunfärbung beweist und zwar ist die Färbung abhängig von der Größe der Konzentration. Die Färbung ist gegen Wasser ziemlich resistent und bleibt mehre Tage bestehen. Eine Steigerung der Lichtempfindlichkeit der so behandelten Haut konnte **Jaeger** nicht beobachten.

Bezüglich der Prontosilwirkung auf die Nieren sind die Meinungen verschieden. **Anghelesco, Virgil** und Mitarbeiter berichten, daß Prontosil weder eine Nephritis erzeugt, noch eine bestehende Nephritis verschlimmert. **Colebrook** dagegen beobachtete das Auftreten von Erythrozythen im Urin, die aber nach Absetzen der Therapie bald verschwanden. In Deutschland berichtet **H. G. Huber** von zwei Fällen, wo vereinzelt Erythrozyten und Zylinder im Urin auftraten, ohne daß er jedoch mit Sicherheit Prontosil dafür verantwortlich machen konnte. Bei manchen Patienten, besonders im Kindesalter, wird die Umwandlung der unlöslichen Prontosilbase in das lösliche salzsaure Salz infolge Salzsäuremangel im Magen verhindert, wodurch das Prontosil

teilweise oder ganz seine Wirkung verliert. **G. Meyer zu Hoerste,** der das zuerst erkannte, empfiehlt deshalb auf die Tablette 6 Tropfen verdünnte Salzsäure zu träufeln.

Viele Kliniker stehen der intravenösen Injektion sehr skeptisch gegenüber, ja manche warnen direkt davor. **F. Sommer** berichtet sogar von einem Todesfall nach intravenöser Prontosilinjektion von 7 ccm neuer Lösung. Es kam dabei zu einer durch nichts zu beeinflussenden schweren peripheren Kreislauflähmung, der die Patientin 6 Stunden post injektionem erlag. **Sommer** schildert diesen Zwischenfall mit Prontosil ausführlich: „Es handelte sich um eine 32-jährige V. Gebärende, welche nach frühzeitigem Blasensprung und Nabelschnurvorfall mit abgestorbenem Kind am 11. April 1936 bereits infiziert in die Klinik aufgenommen wurde. Es wird der Schädel des Kindes perforiert und die Kranioklasie angeschlossen. Die Operation, die bei dem relativ engem Muttermund schwierig ist, führte zu keinerlei Verletzungen. Die Patientin fiebert in den nächsten Tagen septisch und bekommt im Laufe der nächsten 6 Tage Prontosil in Tabletten per os, täglich zweimal je 2 Tabletten aufgelöst als Klysma und täglich eine intramusculäre Injektion von 5 ccm neuer Lösung. Da durch die bisherige Therapie kein wesentlicher Erfolg mehr erzielt werden konnte und das Krankheitsbild weiterhin schwer septisch war, bekommt die Patientin am 18. April Prontosil intravenös und zwar im ganzen 7 ccm ganz langsam injiziert. Die Patientin wird während der Injektion im Gesicht hochrot, unruhig, der Puls setzt etwas aus, wird zuerst ziemlich rasch und dann langsamer und irregulär, mit der Zeit immer schwächer. Der Kollaps kann trotz reichlicher Herz- und Kreislaufmittel (6 ccm Coramin i. v. 10 ccm Kampferöl, 2 Ampullen Coffein und 2 Cardiazol-Ephedrin) nicht behoben werden. Die Patientin ist schwerstens dyspnoisch und stirbt 6 Stunden nach der Injektion, ohne daß der Zustand irgendwie beeinflußt werden konnte."

Bei einer anderen Frau mit Sepsis aus ungeklärter Ursache kam es nach einer intravenösen Injektion von 2 ccm zu einem schweren Kollapszustand, der aber nach kurzer Zeit medikamentös behoben wurde. **Sommer** weist darauf hin, daß die stärkere Konzentration als solche (7 ccm neuer Lösung) bei geringerer Verträglichkeit eine große Gefahr in sich schließt. Er fordert daher möglichst intravenöse Injektionen zu unterlassen, wo intramusculäre gut möglich sind. **Domagk** möchte das Prontosil solubile überhaupt nur intramusculär injiziert wissen. Er versucht eine Erklärung der Nebenwirkungen bei intravenöser Applikation und spricht von einem zu raschen Zerfall der Bakterien und dem Freiwerden von großen Toxinmengen. Er

schlägt deshalb die gleichzeitige Anwendung von antitoxischen Seren in solchen Fällen als zweckmäßig vor. Ferner weist er auf die Bildung chemospezifischer Antikörper bei plötzlich auftretenden Ueberempfindlichkeitserscheinungen hin. Jedenfalls lassen sich diese unerwünschten Wirkungen durch die intramusculäre Injektion eher vermeiden und besser zurückdrängen als bei intravenöser Applikation.

Meyer zu Hoerste beschreibt das Auftreten eines von ihm beobachteten Arzneiexanthems nach Prontosilgaben. Ein 13 Monate altes Kind wird mit einem Erysipel der linken Hand, ausgehend von einem schon heilenden Hautabszess in die Klinik aufgenommen. Das Kind erhält 3 mal $^1/_2$ Tablette basisches Prontosil per os. Zwei Tage später tritt ein masernähnliches Exanthem auf ohne Enanthem und ohne catarrhalische Erscheinungen. Das Exanthem blaßt nach drei Tagen ab. Nach 17 Tagen Prontosilbehandlung hat sich das Erysipel nicht wesentlich gebessert, vorübergehend macht es einen abgeblaßten Eindruck. Auch die Temperatur schwankt nach so langer Behandlungsdauer immer noch zwischen 37,3 und 39°. Erst durch eine Bluttransfusion gelang es, die Krankheit zu überwinden.

Hautausschläge nach Prontosildarreichung wurden häufiger beobachtet. So berichten **Frank, Schonberg, Irving, Menville, Goldmann** und **Charles** über Hautveränderungen nach Prontosil. Der Ausschlag stellte sich als maculo-papulös mit Dermatitis, purpurähnliches und scalatiniformes Exanthem zum Teil mit starkem Juckreiz und Bildung von Bläschen dar. Zweimal entwickelte sich das Exanthem erst, nachdem der Patient sich dem Sonnenlicht ausgesetzt hatte, wobei die Dermatitis nicht auf die entblößten Körperstellen beschränkt war, diese jedoch stärker befallen waren. In einem Teil der Fälle handelte es sich um verhältnismäßig große Dosen (etwa 32—52 g) im Zeitraum von 8 bis 10 Tagen. **Assmann** beobachtete nach intravenöser Zufuhr von Prontosil zweimal vorübergehende psychotische Zustände und einige Male Kollapserscheinungen, welche allerdings schnell durch entsprechende Mittel behoben werden konnten. Einen ähnlichen Fall beobachtete **Böttner.** Ein 58-jähriger Patient mit Blutkulturen von hämolytischen Streptokokken erhielt $4^1/_2$ Wochen lang täglich Prontosil intravenös, intramusculär und per os bis Zunge, Skleren und Körperhaut gelb wurden. Er bekam zunächst nach intravenöser Injektion Verwirrungszustände, dann auch nach intramusculärer und schließlich eine Ueberempfindlichkeit gegen das Präparat auch bei Gaben per os. Prontosil war hier völlig erfolglos. Es handelte sich, wie die Autopsie später ergab, um eine Endocarditis verrucosa und ulcerosa an der Mitralis.

Im ausländischen Schrifttum sind viele Fälle von Methaemoglobin- und Sulfhaemoglobinbildung nach Prontosilverabreichung beschrieben worden. In Deutschland beobachteten **Strasser und Singer** 1938 einen solchen Fall. Bei einem 36-jährigen Patienten, der appendektomiert worden war, trat am 7. Tage nach der Operation Angina mit Fieber auf. Der Patient bekam nun täglich 3 mal während drei Tagen 1 Tablette Prontosil rubrum. Am dritten Tage zeigte sich subikterische Verfärbung der Skleren. Die Untersuchung des Harns ergab Hämoglobinurie. Die spektroskopische Untersuchung des Blutes brachte den Nachweis von Methaemoglobin und die Blutuntersuchung wies auf eine haemolytische Anämie hin (Hgb. 60%, 3 Mill. Erythrozyten, massenhaft Reticulozyten, 10000 Leukozyten). Außerdem bestand eine mäßige Zyanose. Prontosil wurde abgesetzt und nach drei Tagen verschwand die Hämoglobinurie. Die beiden Autoren beobachteten nach Verabreichung von Sulfanilamid-Präparaten öfters das Auftreten von Zyanose und stellten bei hochgradiger Zyanose meist auch eine Methämoglobinaemie fest. Sie erklären sich die Wirkung folgendermaßen. Methaemoglobinbildung und Sulfhaemoglobinurie tritt auf Grund ihrer Beobachtungen fast immer bei Patienten auf, die an Darmerkrankung leiden. Die bei diesen Darmstörungen entstehenden autotoxischen Produkte werden resorbiert und unter Mitwirkung des Sulfanilamids, das nach **Discombe** als Katalysator wirkt, tritt eine Meth- bzw. Sulfhämoglobinämie auf. Vollzieht sich dieser Vorgang besonders schnell, so kommt es zu einer Zerstörung der Erythrozyten, der pathologische Blutfarbstoff wird im Plasma gelöst und dann durch die Nieren ausgeschieden. Die Hämoglobinurie wird somit durch die Betrachtung der Meth- und Sulfhämoglobinämie verständlich. In dem oben erwähnten Fall ging eine Abdominaloperation voraus, sodaß also mit Darmstörungen zu rechnen war. Die gleichen Schäden können, wie **Strasser** und **Singer** angeben, auch durch die gleichzeitige Verabfolgung von schwefelhaltigen Abführmitteln und Anilinderivaten (Prontosil, Phenacetin) zustande kommen.

Bei schon vorhandenen Leukopenien und Thrombopenien bzw. bei Erkrankungen, die erfahrungsgemäß zu diesen Blutveränderungen führen können — die Verfasser führen einen Fall von Miliartuberkulose an — kann durch Prontosilmedikation eine Verstärkung dieser Blutsymptone ausgelöst werden. **Strasser** und **Singer** fordern daher in allen diesen Fällen eine fortlaufende Kontrolle des Blutbildes bei Verabreichung von Prontosil. **Vonkennel** und **W. Schmidt** behaupten dagegen, daß sie nach Verabfolgung von Prontosil album nie Zyanose,

Meth- und Sulfhämoglobinämie auch nicht nach gleichzeitiger Darreichung von schwefelhaltigen Verbindungen beobachtet haben. Nach ihrer Meinung sind die vielen Hinweise in der ausländischen Literatur auf die oben erwähnten Nebenwirkungen, vielleicht auf eine Verunreinigung des Präparates zurückzuführen. Auffällig ist tatsächlich, daß gerade diese Nebenerscheinungen im Ausland viel häufiger beobachtet wurden. **Gertler** berichtet über Leberschädigung nach Prontosil bei einem chronisch rezidivierenden Erysipel. Ein 36-jähriger Landarbeiter erhielt im ganzen 140 Tabletten zu 0,3 g in $^1/_2$ Jahr. **Gertler** empfiehlt daher bei längerer Verabreichung von Prontosil den Harn auf Gallenfarbstoffe zu untersuchen. Manche Autoren neigen zu der Ansicht, daß Prontosil in manchen Fällen von Agranulocytose eine Rolle spielt. **Borst** beschreibt 1937 in Lancet einen Fall von Agranulocytose nach Prontosilmedikation. 1938 sah **Bresgen** einen Fall nach Prontosil rubrum-Gaben auftreten. Es handelte sich dabei um eine 55 Jahre alte Patientin mit einer akuten, fieberhaften, durch Colibazillen verursachten Cystopyelitis, die mit Prontosil behandelt wurde und zwar über längere Zeit. Die Patientin erhielt vom 4. 8. bis 14. 10. 50 ccm Prontosil intravenös, 25 ccm intramusculär und 32,4 g Prontosil flavum per os. Am 15. 10. trat unter erneutem Fieberanstieg eine Agranulocytose auf, die am 18. 10. zum Tode führte. Der Verfasser erwähnt jedoch, daß die letzte Leukozytenzählung vor Eintritt der Agranulocytose 3500 betrug und daß im Anfang der Behandlung trotz hoher Temperatur bei der anämischen Patientin eine Leukozytenzahl von nur 6900 bestand. Es muß also retrospektiv — wie **Bresgen** vermutet — schon eine vielleicht auf infektiöser Basis entstandene Schädigung des blutbildenden Apparates bei Beginn der Erkrankung bestanden haben, die wohl als wesentlicher Faktor für das Zustandekommen der Agranulocytose anzusehen ist. Auch in dem Fall, den **Borst** beschrieb, handelte es sich um eine Cystopyelitis. Die Dosierung war hier etwas höher, aber in beiden Fällen wurde das Präparat in nicht besonders hoher Dosierung über längere Zeit gegeben.

Domagk weist wiederholt auf die Notwendigkeit einer energischen, kurz dauernden Behandlung mit hohen Dosen hin und warnt vor kleinen verzettelten Dosen. Bei längerer Krankheitsdauer sind Behandlungspausen nötig. **Bresgen** betont, daß auf Grund der Art und Weise wie **Domagk** sich den Wirkungsmechanismus des Prontosils erklärt, die Entstehung der Agranulocytose nach einer verzettelten Dosierung gut möglich ist.

Das Prontosil besitzt eine die Erreger schädigende und sie zur Phagozytose reif machende Wirkung. Werden nun kleine

Dosen gegeben, so kann eine intensive Phagozytose nicht einsetzen, die Erreger leben weiter und durch eine weiter verzettelte Dosierung wird eine dauernde Phagozytose unterhalten, die einen dauernden Leukozytenuntergang bewirkt und damit einen erhöhten Leukozytenverbrauch. Letzterer kann nun zur Leukopenie, wenn nicht zur Agranulocytose führen. So erklärt sich **Bresgen** die Rolle des Prontosils bei Entstehung der Agranulocytose.

Jedenfalls soll man bei fehlender Leukocytose oder bei verringerter Leukocytenzahl eine besondere Vorsicht in der Darreichung des Prontosils walten lassen und wiederholte Blutbildkontrollen anstellen.

H. Kohl berichtet im Juli 1938 aus der Universitätskinderklinik in Leipzig über eine durch Prontosil hervorgerufene Schädigung der Choroidea in Form von Pigmenteinlagerungen. Er weist dabei gleichzeitig auf einen in der Literatur beschriebenen Fall von Neuritis optica mit vorübergehendem Verlust des Sehvermögens nach Prontosilmedikation hin.

Man nimmt an, daß das Sulfanilamid ursächlich für die verschiedenen Schädigungen in Frage kommt. Dann wäre Prontosil rubrum und Prontosil solubile verglichen mit Prontosil album weniger gefährlich, da nach **Jauerneck** und **W. Gueffroy** hier nach und nach im Körper Sulfanilamid gebildet wird und nicht in so hoher Konzentration vorhanden ist, wie bei Verabfolgung von Prontosil album. Vielleicht spielen aber auch noch andere Spaltprodukte bei den Nebenwirkungen eine Rolle.

2. Uliron.

Uliron-Tabletten enthalten 0,5 g farbloses 4-(4'-Aminobenzolsulfonamido) — benzolsulfondimethylamid, das in Wasser schwer löslich, jedoch in Natronlauge leicht löslich ist. Gut löst es sich ferner in Aceton, kaum dagegen in Alkohol. Das Präparat wurde 1937 aus der Prontosilreihe weiter entwickelt. Man wollte ein spezifisch gegen Staphylokokken gerichtetes Therapeuticum herstellen. **Grütz** beobachtete zuerst die ausgeprägte Wirkung dieses Mittels auf Gonokokkenerkrankungen. Seitdem findet es auf diesem Gebiet breiteste Anwendung. In Deutschland hat sich bezüglich der Dosierung die sogenannte Stoßbehandlung durchgesetzt. Ein Stoß zu drei Tagen mit täglich 4 mal 1,0 g Uliron, wie **Schreus** vorschlägt, oder nach **Schubert** mindestens zwei Stöße zu je 5 Tagen mit täglich 3 mal 1,0 g und 6 Tagen Pause. Zwischen diesen beiden Methoden als Pole liegen zahlreiche Modifikationen, die sich auf die Länge des Stoßes oder auf die Gesamtmenge beziehen. Den einzelnen Stoß über 7 Tage kontinuierlich bei höheren Tagesdosen von etwa 3 g auszudehnen, ist wegen der häufig beobachteten Nebenwirkungen gefährlich.

Was den Beginn der Therapie betrifft, ziehen **Schreus** und die Mehrzahl mit ihm den Schluß auf Grund vieler Beobachtungen, nicht sofort die Behandlung zu beginnen, sondern es zu einer Anreicherung der Abwehrkräfte im Körper kommen zu lassen.

Im Schrifttum wird immer wieder darauf hingewiesen, daß Uliron bei alten Fällen und bei Komplikationen ausgezeichnet wirkt, während es bei frischen Go.-Fällen häufig zu Versagern kommt.

Die Nebenerscheinungen bei der Ulirontherapie kann man nach **Spiethoff** in leichte und schwere trennen. Zu den leichten gehören Störungen des Magen-Darmtraktus, Kopfschmerzen, Schwindel und Erbrechen, im allgemeinen auch die Exantheme, Myalgien und Nierenstörungen.

Ueber Nebenwirkungen dieser Art berichten **Grütz, Stümpke, Hüllstrung** und **Felke** immer wieder und zwar in einem nicht unerheblichen Prozentsatz ihrer mit Uliron behandelten Fälle.

Grütz stellte 1937 schon bei $^1/_3$ aller Fälle Nebenerscheinungen fest. 7 mal beobachtete er dabei ein Exanthem, z. T. makulo-erythematös mit Fieber einhergehend und zweimal Kopfschmerzen mit Erbrechen. Ein anderer Patient hatte heftige Kopfschmerzen und außerdem ein pupuraartiges Exanthem an den Unterarmen. Wieder ein anderer bekam ausgesprochenen

Pruritus an Händen und Füßen. Ein ernsterer Fall dieser Art begann mit starken Kopfschmerzen und Temperaturen von über 39°. Gleichzeitig verbreitete sich ein roseolaartiges Exanthem über Bauch, Flanken, Rücken, Hals und Gesicht. Stellenweise traten Petechien auf. Das hohe Fieber hielt 9 Tage an.

Bei **Stümpke** wiesen 20% seiner Patienten Nebenerscheinungen auf. Er beobachtete außer Kopfschmerzen, Erbrechen und Schwindelgefühl ein urticarielles Exanthem mit Schwellung der Gelenke und Temperaturen über 38° am Ende einer Uliron-Kur nach im ganzen 27 g, ferner einen toxischen Zustand mit schweren Allgemeinerscheinungen, wie Appetitlosigkeit, Schweißausbrüchen, Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit während einer Uliron-Kur nach 5 Tagen und 15 g Uliron. Drei weitere Patienten bekamen gleichzeitig ein scalatiniformes Exanthem, das besonders am Rücken und an den Extremitäten mit Temperaturerhöhung auftrat. In einem Fall zeigten sich Krampfanfälle ähnlich dem Menière'schen Symptomenkomplex. So gefährlich einerseits eine Ueberdosierung ist, so unzweckmäßig kann andererseits nach **Felke** auch eine Unterdosierung sein, da, wie er glaubt, durch ungenügende Dosen feste Go.-Stämme hervorgerufen werden können.

Grütz beobachtete nach Uliron-Medikation eine merkwürdige Urinbeschaffenheit, die in einer opalescierenden Trübung besteht. Diese verstärkt sich beim Stehen und geht nach stundenlangem Stehen in einen schwärzlichen Niederschlag über, wahrscheinlich infolge des Schwefelgehalts des Präparates, wie der Verfasser angibt.

Gertler stellte Untersuchungen über die Höhe des Ulironblut- und Harnspiegels nach Ulironverabreichung an. Er gibt an, daß sich bei den Nebenerscheinungen eine verminderte Ausscheidung im Urin feststellen läßt. Vermehrte Flüssigkeitszufuhr, um die Ausscheidung zu vermehren, dürfte ratsam sein.

Blaich nimmt eine Speicherung des Ulirons in Leber und Milz an. Er beobachtete eine vorübergehende und zumeist gegen Ende des Ulironstoßes auftretende Schädigung der Leberfunktion. Die Weltmann-Reaktion war meist positiv, dagegen die Takata-Ara-Reaktion immer negativ. Ob es sich hierbei nun um eine Arzneiüberempfindlichkeit oder um eine Leberparenchymschädigung handelte, konnte nicht entschieden werden. **Gertler** bringt einen Fall von Ikterus nach Ulironverabreichung. Vor Jahren hatte der Patient einmal einen Ikterus ungeklärter Ursache. **Gertler** folgert daraus, daß durch den früheren Ikterus eine latente Leberschädigung vorhanden war, die durch Uliron nun manifest wurde.

Löhe berichtete über Nierenschädigungen, die mit Hautausschlägen einhergingen. Die Albuminurie klang schnell wieder ab, während in einigen Fällen der Befund an Erythrozyten und Leukozyten auch nach Rückgang des Exanthems noch weiter anhielt.

Zu den ernsten Nebenerscheinungen des Ulirons gehören die Anämien und Agranulocytosen.

Bei den vor und nach der Ulironbehandlung angefertigten Blutbildern beobachteten manche Autoren ein, wenn auch nur geringes, Schwanken des weißen Blutbildes. In der Mehrzahl sanken die Leukozyten ab. **Fischer** stellte Leukozytenwerte um 1000 bis 2000 fest. Dabei beobachtete er einen Anstieg der Lymphozyten um 5%.

Durch einige solcher pathologischer Blutbefunde angeregt, machte **Weber** systematische Reihenuntersuchungen der Go.-Patienten im Hinblick auf die Veränderungen des Blutbildes durch Uliron. Während sich in der Zahl der Erythrozythen und bezüglich des Hämoglobins kein pathologischer Befund zeigte, wiesen fast alle Patienten, welche 7-tägige Ulironstöße durchgemacht hatten, eine Anisocytose auf. Das weiße Blutbild zeigte dagegen schwere Veränderungen. **Weber** sah zunächst ein Ansteigen der Leukozyten auf ungefähr 12000, danach folgte ein Abfall meist auf 3000 bis 5000. Nach Absetzen des Ulirons kehrten die Werte zur Norm zurück. Die Differentialzählung gab dann weitere Aufschlüsse. Bei einem dreitägigen Stoß war das differenzierte Blutbild normal. Nach dem 7-tägigen Stoß trat in vielen Fällen eine Linksverschiebung auf. Auffallend war nun bei den Versagern das Zurückgehen der granulierten Leukozyten. **Weber** führt dazu ein Beispiel an. Von 2900 Leukozyten waren 23% segmentkernige, 13% stabkernige Leukozyten, 7% Monocyten, 56% Lymphocyten und 1% eosinophile Leukozyten. Gleichzeitig bestand eine starke Anisocytose der Erythrozyten. Der Patient hatte in vier Stößen 88 Tabletten mit vier Tagen Zwischenpause bekommen. Weitere Behandlung hätte wahrscheinlich, wie **Weber** angibt, hier zur Agranulocytose geführt. **Weber** zeigt an diesem Beispiel, daß durch langdauernde Stöße eine Agranulocytose tatsächlich ausgelöst werden kann.

Die schwersten Schädigungen nach Uliron stellen die motorischen Neuritiden dar. Glücklicherweise werden die schweren derartigen Krankheitsbilder relativ selten beobachtet, die bei besserer Beachtung der Dosierung immer mehr verschwinden. Die motorischen Störungen befallen am häufigsten das Peronaeusgebiet, wenn doppelseitig, erkennbar an dem eigenartigen Gang, den man als Steppgang bezeichnet. Neben dem Pero-

naeus- wird noch das Tibialisgebiet und seltener das Handgelenk befallen. Der Verlauf kann sehr langwierig sein. Entartungsreaktion wurde in einem Teil der schweren Fälle festgestellt. Wenn auch die meisten Paresen nach Ueberdosierung auftreten, so lassen sich doch nicht alle durch Vermeidung großer Gesamtdosen verhüten. Klinische Beobachtungen sprechen dafür, daß bestimmte Umstände das Auftreten der Paresen begünstigen können, z. B. stärkerer Alkohol- und Nikotingenuß, besonders starke Inanspruchnahme der Beine. **Spiethoff** weist auf folgende Beispiele hin. Bei einem Soldaten wurden kurz nach einer Ulironkur durch einen Parademarsch die Paresen ausgelöst. Ferner beobachtete er Skifahrer, bei denen im Anschluß an eine Ulironbehandlung nach einer großen mit Kälte und Durchnässung verbundenen Fahrt die Lähmungen auftraten. Im Zusammenhang hiermit weist **Spiethoff** auf die Beobachtungen von **De Rudder** und **Petersen** aus der Frankfurter Kinderklinik hin. Diese stellten fest, daß nach Schulsportfesten z. Zt. der herrschenden Kinderlähmung eine über den Durchschnitt liegende Zahl von Krankheitsfällen auftrat.

Hüllstrung, Krause, Schreus, Löhe, Stümpke, Tietze und andere Autoren haben schwere Polyneuritisfälle nach Ulironbehandlung beobachtet und beschrieben. Fast alle Fälle bieten nach **Hüllstrung** und **Krause** ein ganz charakteristisch verlaufendes Bild. Zunächst treten in den distalen Körperabschnitten besonders der Fuß-, Unterschenkel- und kleiner Handmuskulatur Parästhesien auf. Ueber Schmerzen wird nur selten geklagt. Auf die Parästhesien folgen dann Paresen, die in den schweren Fällen in Lähmung übergehen. Die Sehnenreflexe sind zunächst abgeschwächt, später fehlen sie ganz. Frühzeitig kommt es zur Atrophie der Muskulatur. Erst nach zwei bis drei Wochen treten dann auch Veränderungen in der elektrischen Erregbarkeit der gelähmten Muskeln auf. Die Erkrankung betrifft vorzugsweise die motorischen Nervengebiete. Es wurden jedoch auch Sensibilitätsstörungen beobachtet.

Bürgers berichtet von einer Polyneuromyositis nach Ulironbehandlung bei schwerer Gonorrhoe. 60 Tabletten in 10 Tagen führten bei diesem Patienten zu einer schweren Polyneuromyositis beider Beine mit Exanthem und Schädigung der Leber und Nieren. Die klinische Behandlung mit Schwitzkuren, Packungen, Betabion, Leberpräparaten, Massage usw. führte nur langsam zu einer Besserung. An den Beinen zeigten sich starke Atrophien, die nach vier Monaten noch bestanden. Der Gang war nach dieser Zeit noch sehr unsicher, die Kraft in Händen und Beinen noch sehr gering. Bis auf eine allgemeine Schwäche, leichte Anämie und Atrophie gingen dann später alle Beschwerden

zurück. **Stümpke** beobachtete folgenden ernsten Fall von Polyneuritis nach Uliron. Am 6. Tag nach Absetzen einer Uliron kur traten bei einer Patientin paretische Erscheinungen auf verbunden mit hochgradiger Ataxie und Parästhesie. 5 Tage später zeigten sich auch Paresen beider Hände. Die grobe Kraft in den Beinen war stark reduziert. Nach 6 Wochen trat eine wesentliche Besserung ein.

Stümpke fordert in der Gesamtdosierung auf 15 bis 20 g herunterzugehen. Gleichzeitig verweist er auf die große Gefahr bei ambulanter Behandlung. Wird der Patient nicht täglich vom Arzt gesehen, so ist das Uebersehen der Nebenwirkungen leicht möglich. Die Folgen sind umso ernster.

Nach **Hüllstrung** und **Krause** tritt die Lähmung eigenartiger Weise meistens erst nach einem Intervall von rund 20 Tagen nach der ersten Gabe auf. Eine Erklärung suchen sie in folgender Hypothese. Uliron bewirkt eine Schädigung des Nerven, d. h. der assimilatorische Stoffwechsel der Nervensubstanz ist blockiert. Der Nerv besitzt aber zunächst noch genügend Betriebsstoff, sodaß erst, wenn dieser aufgebraucht ist, die Ausfallserscheinungen einsetzen.

Bezüglich der Differentialdiagnose wurde die Frage gestellt, ob die Gonorrhoe nicht selbst für die Polyneuritis verantwortlich zu machen sei. **Dittrich** hat solche Polyneuritisfälle beschrieben. Er gibt an, daß diese sehr selten vorkommen, und dann mit sensiblen, motorischen und trophisch-vasomotorischen Ausfallserscheinungen in Form einer sehr schmerzhaften Neuritis, zusammen mit anderen Komplikationen wie spez. Arthritis, Endocarditis usw. aufzutreten pflegen. Ferner ist eine sehr hohe Temperatur, eine schwere Allgemeinerkrankung und eine vorwiegend asymetrische Verteilung am peripheren Nervensystem dabei charakteristisch.

Man muß also doch annehmen, daß die oben geschilderten Fälle von Polyneuritis die Folge einer durch Uliron verursachten exogenen Nervenschädigungen sind. Das symetrische Auftreten der Paresen, das bevorzugte Befallensein der distalen motorischen Nervengebiete an den Extremitäten lassen das charakteristische Bild der exogenen, toxischen Polyneuritis erkennen.

Uliron führt, wie **Hüllstrung** durch Versuche bewiesen hat, zu einer vollkommenen Drosselung der Magensäureabsonderung. Daraus zieht er bezüglich der Aetiologie der Polyneuritis folgenden Schluß. Im alkalischen Magensaft wird das mit der Nahrung zugeführte Vitamin B_1 zerstört. In der Vitamin B_1-Verarmung des Körpers wird dann eine der Ursachen für die Entstehung der Polyneuritis zu suchen sein.

Daß dies nicht die alleinige Ursache ist, steht fest, sonst ließe sich ja durch Zufuhr von Vitamin B_1 in jedem Fall eine glatte Heilung erzielen. Das ist aber nicht der Fall.

In der Dermatologischen Klinik des Krankenhauses Hamburg-Barmbeck wurde ein Todesfall nach 36 g Uliron bei einer weiblichen Go.-Kranken beobachtet. Ein allgemeines bullöses Exanthem der Haut und der Schleimhäute führte zu schwerster Hautschädigung mit lamellöser Abhebung großer Hautflächen. Die toxische Störung der blutbildenden Organe war so schwer, daß trotz mehrerer Bluttransfusionen und täglichen Gaben von Nucleotrat nach 9 Tagen der Exitus eintrat. Die eigentliche Todesursache ist in der schweren und ausgedehnten Hautzerstörung zu suchen. **Euler,** der diesen Fall beschrieb, fordert, wie übrigens auch alle anderen Autoren, die ernste Nebenwirkungen sahen, die Rezepturpflicht für Uliron, da unkontrollierbare Dosierungen in der Laienanwendung zu unübersehbaren Schädigungen führen müssen und auch schon geführt haben.

Seit ungefähr einem Jahr besteht nun glücklicher Weise die Rezepturpflicht für Uliron.

F. Schäfer, der an der Würzburger Universitäts-Hautklinik Beobachtungen über Wirkung und Nebenwirkung des Ulirons in der Schwangerschaft anstellte, stellt dabei fest, daß eine ungünstige Beeinflussung der Schwangerschaft nicht beobachtet werden konnte. Die bis heute erst geringe Zahl der beobachteten Fälle läßt jedoch, wie Schäfer selbst betont, noch kein endgültiges Urteil zu.

3. Atebrin.

Atebrin kam zuerst unter dem Laboratoriumsnamen „Erion" im Sommer 1930 zur klinischen Prüfung. Es ist ebenso wie das Plasmochin ein auf synthetischem Wege hergestelltes Malariamittel. Man suchte ein dem Chinin in der Wirkung gleich gutes Mittel und fand das Atebrin und Plasmochin. Atebrin ist das Dichlorhydrat des 2-Methoxy-6-chlor-9-α-diaethylamino-δ-pentylamino-acridins, das von der I. G. Farbenindustrie in Elberfeld hergestellt wird. Es ist ein gelbes, mit neutraler Reaktion in Wasser lösliches Pulver von bitterem Geschmack. Es wird durch Urin und Stuhl langsam und unverändert ausgeschieden.

Hecht studierte die Verteilung des Atebrins im Organismus durch Prüfung der Fluoreszenz unter der Quarzlampe. So stellte er fest, daß Leber, Lunge, Nieren und Milz stärker speichern als Magen-Darmkanal, Herz, Pankreas und Generationsorgane. Muskeln, Haut und das Zentralnervensystem nehmen nach diesem Autor nur sehr wenig Atebrin auf. Es verschwindet sehr schnell aus dem Blut in die Gewebe.

Atebrin hat eine gute Wirkung vor allem gegen die Schizonten. Zunächst bewirkt es eine Vernichtung der Ringe, dann aller ungeschlechtlichen Formen und, wie **Mühlens** und **Peter** angeben, auch der Gameten. Letztere werden aber besser durch Plasmochin abgetötet. Eine Kombination beider Mittel ist deshalb von besonders guter Wirkung. Ernste Nebenwirkungen wurden in der Atebrintherapie, soweit ich die Literatur überblicke, nicht beobachtet. Im folgenden möchte ich über bis jetzt beobachtete, wenn auch meist harmlose Erscheinungen, einen kurzen Ueberblick geben.

Mühlens und **Lajos** berichten von einer Gelbfärbung der Haut nach Atebrin. Beide Autoren glauben nicht, daß es sich um eine Leberschädigung dabei handelt, wie der normale Bilirubingehalt des Blutes auch beweist. Atebrin ist ein Acridinfarbstoff. Er hat nach Angabe dieser Autoren die Tendenz, sich in der Haut zu speichern. In erster Linie pflegen sich dabei die vom Licht getroffenen Hautpartien zu färben. Die Gelbfärbung verschwindet nach spätestens 2 bis 3 Wochen wieder. Professor **Sioli** beobachtete einige Male Beschwerden von Seiten des Magen-Darmkanals wie Erbrechen und Durchfälle. Auch er bestätigt, daß die Gelbfärbung der Haut nicht auf einen beginnenden Ikterus hinweist, sondern nur durch die Eigenfarbe des Atebrins verursacht wird. Er verfolgte zum Beweis den Gehalt des Urins an Gallenfarbstoffen. Er beobachtete, daß schon in den letzten Fieberanfällen vor der

Atebrinverabreichung das Urobilinogen vermehrt war, bisweilen auch das Urobilin. Mit empfindlicher Probe (Methylenblau) war in einigen Fällen auch eine Spur Bilirubin nachweisbar. Mit der Atebrinbehandlung hat sich dann bei keinem Fall eine so beträchtliche Vermehrung der schon im Urin vorhandenen Farbstoffe ergeben, daß in den tageweisen Schwankungen mehr zu sehen war, als die Einwirkung des Blutzerfalls, der durch die Malaria bedingt war. **Sioli** sah ferner, daß die vorhandene Erhöhung von Urobilinogen und Urobilin noch vor dem Abklingen der Gelbfärbung verschwand, die Kurven also nicht parallel liefen, sondern sich überschnitten.

Hecht spricht von einem inneren Kreislauf des Atebrins, d. h. ein Teil der Substanz wird von der Leber durch die Galle ausgeschieden und vom Darm wieder resorbiert.

E. Nauck und **B. Malamos** haben an Hand von Versuchen die Wirkungsweise des Atebrins zu klären versucht. Normalen gesunden Affen wurde $^1/_2$ Stunde nach intravenöser Atebringabe große Mengen von Malaria-Parasiten intravenös einverleibt. Sehr schnell traten dann an den Plasmodien morphologische Veränderungen auf. Diese bestanden in einer Verwischung der Parasitengrenzen, Veränderungen der Färbbarkeit, Pigmentverklumpung und -Ausstoßung und führten schließlich zu einer Auflösung der Parasiten. Das Auftreten dieser typischen, morphologischen Veränderungen deuten die Verfasser im Sinne einer direkten Einwirkung des Atebrins auf die Parasiten, da die Veränderungen auch bei Splenektomie und bei Blockade des Reticuloendothels auftraten.

Holländische Untersucher beobachteten eine Aenderung des Blutdrucks, der Herzfrequenz und der Atmung bei narkotisierten Affen nach intravenöser Atebrininjektion und äußerten auf Grund ihrer Versuche gewisse Bedenken gegen die intravenöse Anwendung dieses Mittels bei Menschen.

Storm (Batavia) gibt an, daß dieser Blutdruckabfall nach einer intravenösen Atebrininjektion ausgeglichen werden kann durch Kombination mit einer passenden Menge Suprarenin, was er auch experimentell bewies. Auch er stellte am Affen eine Wirkung des Atebrins auf die Herztätigkeit fest, die in einer Verkleinerung der Pulsamplitude bestand und Unregelmäßigkeiten im Rhythmus erkennen ließ. **Storm** betont deshalb, daß unangenehme Nebenerscheinungen seitens der Zirkulation (z. B. Kollapszustand) vor allem bei solchen Patienten zu erwarten sind, die von vornherein einen sehr niedrigen Blutdruck haben. Ernste Zwischenfälle dieser Art sind aber nicht beschrieben worden.

A. Naeve berichtete 1935 in Lancet, daß unter mehreren Tausend mit Atebrin behandelten Malariakranken 17 Fälle von Psychose beobachtet wurden. Durchschnittlich waren 13 Tabletten Atebrin genommen worden. (Die geringste Menge betrug 6, die größte 21). Die Psychose begann $1^1/_2$ bis 12 Tage nach Beginn der Behandlung und dauerte bei 8 leichten Fällen $^1/_2$ bis 7 Tage. 4 schwere Fälle wurden dem Irrenhaus überwiesen, 2 hatten davon schon früher Psychosen gehabt. Sicher spielen hier also noch andere Ursachen mit. **K. Choremis** und **G. Spiliopoulos** geben folgenden Bericht aus der auländischen Literatur.

Von **Kang** und **Carvis** wird über einen jungen Chinesen berichtet, der nach Gebrauch von 15 Atebrintabletten innerhalb von 5 Tagen maniakalische Symptone zeigte, die 8 Tage dauerten.

Lyn Udalagama beobachtete 9 Fälle psychotischer Störungen unter 644 Kranken, die einer Atebrinbehandlung während der letzten Epidemie in Ceylon unterworfen worden waren. Erschöpfungszustände nach Atebrininjektion, die 1 Monat nach der Behandlung einsetzten und manchmal von Aphonie begleitet waren, wurden von verschiedenen Autoren beobachtet.

Sehr interessante Angaben machten **K. Choremis** und **G. Spiliopoulos** über die an der Kinderklinik der Universität in Athen beobachteten Nebenerscheinungen nach Gebrauch von synthetischen Malariamitteln. Sie sahen bei einem $3^1/_2$ Jahre alten Mädchen nach Plasmochin und Atebrin deutliche Symptome von Kehlkopfstenose. Der Krankheitsverlauf war kurz folgender. Mit 3 Jahren wurde das Kind mit Malaria Tertiana infiziert. Die Temperatur stieg auf 38°. Vier Tage lang verabreichte man ihm Chinin intramusculär. Da das Fieber nicht zurückging, gab man während zwei weiterer Tage auch Atebrin intramusculär je 0,1 g täglich. Nach Unterbrechung von 1 Tag wurde noch Plasmochin simplex gegeben und zwar am ersten Tag 2 mal je 1 Tablette von 0,01 g und am 2. Tag je $^1/_2$ Tablette. Zwei Tage später trat hartnäckiges Erbrechen, Aphonie und Schluckbeschwerden, ferner große Erschöpfung und Atonie der Muskulatur, besonders der unteren Extremitäten auf. Nach 2 weiteren Tagen verschwanden Aphonie, Larynxtenose und Schluckbeschwerden. Die Muskelatonie hielt jedoch noch 14 Tage an. Das Kind hatte zwei Monate lang einen eigenartigen bellenden Husten. Da das Fieber aber nicht sank, machte man einen erneuten Versuch mit Atebrin, der die gleichen Erscheinungen hervorrief: völlige Aphonie, Muskeltonus sehr schlaff, Patellarreflexe fehlten. Die Haut war anämisch und gelblich verfärbt.

Da man bei der wiederholten Atebrineinnahme das gleiche Krankheitsbild beobachtete, kann man auf die ursächliche

Beziehung dieses Medikamentes zu den paralytischen Erscheinungen schließen.

In 3 anderen Fällen — es handelte sich hierbei um Kinder von 8, 10 und 11 Jahren — zeigten sich paralytische Erscheinungen unter dem Bilde einer peripheren Polyneuritis mit Lähmungen der Muskeln an den unteren Extremitäten und Erlöschen der Patellarreflexe nach der Einnahme von Atebrin per os. Die Bewegungen waren sehr schmerzhaft. Es bestanden jedoch keine krankhaften Erscheinungen am Kehlkopf.

Bei all diesen Fällen handelte es sich um eine chronische Form der Malaria. Die Verfasser denken an die Möglichkeit, daß unter dem Einfluß mangelhafter Ernährung eine Malariakachexie hervorgerufen wurde und damit Stoffwechselstörungen der Nervensubstanz, vielleicht infolge von Stoffwechselanomalie des Vitamins B_1, die schließlich zu diesen paralytischen Erscheinungen führten. Es wurden — wie die Verfasser betonen — tatsächlich Malariafälle beschrieben, die eine Schädigung im peripheren, wie auch im zentralen Nervensystem zeigten. Diese Erscheinungen gingen auf Chininmedikation sofort zurück. Sie traten zum Teil unter dem Bilde der multiplen Sklerose auf, teils als Bulbärparalyse mit Schluckbeschwerden und Aphonie, manchmal mit Facialisparesen und Lähmungen der Extremitäten. Es ist also anzunehmen, daß die Malaria allgemeinschädigend auf die Nerven einwirkt und daß Einnahme von neurotropen Medikamenten als auslösender Faktor dabei eine Rolle spielt. Es ist demnach ratsam, durch Darreichung von Vitamin B_1 den Widerstand der Nervensubstanz zu verstärken.

Zusammenfassung.

Die Darreichung von **Prontosil** hat nicht nur bei Ueberdosierung, sondern auch bei den von den Herstellern angegebenen Dosen häufig das Auftreten störender, ja sogar gefährlicher Nebenwirkungen zur Folge. Neben Verfärbung von Haut und Urin, Aufstoßen, Erbrechen, Uebelkeit, Verschlechterung des Appetits, Schüttelfrost mit Temperaturanstieg und Durchfällen wurden Arzneiexantheme, Leukopenie und Agranulocytose, ferner Kollaps, psychotische Zustände, Leber- und Nierenstörungen, Meth- und Sulfhämoglobinbildung sowie Veränderungen am Augenhintergrund (Neuritis optica, Pigmenteinlagerungen) beobachtet. Wenn die Prontosilpräparate auch im allgemeinen vom Organismus gut vertragen werden, so kann eine Behandlung über unnötig lange Zeit hin und bei verzettelter Dosierung zu den erwähnten Nebenwirkungen führen. Beobachtung des Blutbildes und Einschaltung von Behandlungspausen sind bei längeren Kuren unbedingt nötig. Bei gestörter Nierenfunktion ist die Ausscheidung beeinträchtigt. Darauf ist bei der Behandlungsdauer zu achten.

Ferner spielt der jeweilige Allgemeinzustand des Körpers und die individuelle Ueberempfindlichkeit gegen das Präparat für das Zustandekommen der Nebenwirkungen eine wichtige Rolle.

Eine genaue Kenntnis der ersten Anzeichen von Nebenerscheinungen ist erforderlich, um die Patienten rechtzeitig vor größeren Schädigungen zu bewahren.

Nach **Uliron**-Medikation beobachtete man Kopfschmerzen, Erbrechen, Schwindelgefühl, Exantheme, Leber- und Nierenfunktionsschädigung, Anämie und Agranulocytose. Ganz besonders traten aber die motorischen Neuritiden, die eine wirklich schwere Schädigung bedeuten, in den Vordergrund. Alkohol — und Nikotinabusus sowie körperliche Arbeit begünstigen das Auftreten der Paresen.

Vor der Rezepturpflicht war die Gefahr der Nebenwirkungen bei Selbstbehandlung des Kranken besonders groß und hat auch tatsächlich in vielen Fällen zu schwersten Gesundheitsschädigungen geführt. Auch die ambulante Behandlung schließt eine große Gefahr in sich, da der Patient nicht alle Tage vom Arzt gesehen wird, und deshalb Nebenerscheinungen leicht übersehen oder erst sehr spät beobachtet werden.

Nur eine hohe Dosierung über kurze Zeit bei ständiger Beobachtung des Kranken kann nach Meinung vieler Aerzte Erfolg in der Behandlung bringen und gleichzeitig Nebenwirkungen vermeiden.

Die nach **Atebrin**verabreichung beobachteten Nebenerscheinungen, wie Erbrechen, Durchfälle, Gelbfärbung der Haut, psychotische Zustände, geringe Blutdrucksenkung, traten nur verhältnismäßig selten in Erscheinung und waren mit Ausnahme der von **K. Choremis** und **G. Spiliopoulos** beschriebenen Fälle von Kehlkopfstenose und Atonie der Muskeln bei Kindern meist harmlos.

Im Verhältnis zu den beiden oben genannten Arzneimitteln (Prontosil, Uliron) treten die in der Literatur enthaltenen Mitteilungen und die ärztlichen Erfahrungen über Nebenwirkungen stark in den Hintergrund. Ein endgültiges Urteil über die Gefahren des Atebrins läßt sich noch nicht abgeben. Immerhin mahnen die beschriebenen Erscheinungen von Seiten des Kreislaufs des zentralen und des peripheren Nervensystems und die noch nicht völlig geklärten Wirkungen auf die Leber zur Vorsicht bei der Verwendung des Atebrins.

Am Schluß der Arbeit möchte ich es nicht versäumen, Herrn Professor Dr. F. Flury für die Ueberlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit meinen besten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

Prontosil.

Assmann und Böttner: zit. nach Klin. Wschr. Nr. 34, S. 1198, 1937.
Bosse: Dtsch. Med. Wschr. 1938, Nr. 4, S. 116.
C. Bresgen: Klin. Wschr. 1938, Nr. 8, S. 275.
Bürgers: Dtsch. Med. Wschr. 1937, Nr. 17, S. 672.
Bürgers: Dtsch. Med. Wschr. 1938, Nr. 17, S. 598.
Domagk: Dtsch. Med. Wschr. 1935, Nr. 7, S. 250.
Domagk: Klin. Wschr. 1936, Nr. 44, S. 1585.
Domagk: cit. nach Münch. Med. Wschr. 1938, Nr. 30, S. 1165.
Frank, Schonberg, Irving, Menville, Goldmann, u. Charles: cit. nach Münch. Med. Wschr. 1938, Nr. 33, S. 1288.
W. Gertler: cit. nach Münch. Med. Wschr. 1938, Nr. 32, S. 1244.
Gmelin: Münch. Med. Wschr. 1935. Nr. 6, S. 221.
Hartl: Dtsch. Med. Wschr. 1936, Nr. 40, S. 1641.
H. G. Huber: Münch. Med. Wschr. 1936, Nr. 49, S. 2014.
H. G. Huber: Münch. Med. Wschr. 1937, Nr. 32, S. 1257.
Jaeger: Dtsch. Med. Wschr. 1936, Nr. 45, S. 1831.
Jauerneck u. Gueffroy: Klin. Wschr. 1937, Nr. 44, S. 1544.
Klee u. Römer: Dtsch. Med. Wschr. 1935, Nr. 7, S. 253.
H. Kohl: Vorzüge und Nachteile der Prontosilbehandlung (Diss. 1938).
Kramer: Münch. Med. Wschr. 1936, Nr. 15, S. 608.
E. Merk's Jahresbericht, Jg. 50, S. 327.
Meyer zu Hoerste: Klin. Wschr. 1936, Nr. 44, S. 1602.
Opitz: cit. nach Münch. Med. Wschr. 1936, Nr. 17, S. 709.
Prontosil-Broschüre der Bayer-Werke, I. G. Farbenindustrie, A. G. Leverkusen.
Recknagel: Münch. Med. Wschr. 1935 Nr. 18, S. 704.
Roth: Dtsch. Med. Wschr. 1935, Nr. 43, S. 1734.
K. Singer: cit. nach Münch. Med. Wschr. 1938, Nr. 5, S. 198.
F. Sommer: Med. Klinik, 1936, Nr. 32, S. 1076.
A. Strasser u. K. Singer: Med. Klinik, 1938, Nr. 23, S. 783.
E. Unshelm: Arch. f. Kinderheilkd. Bd. 110, S. 76.
Vonkennel u. W. Schmidt: Klin. Wschr. 1939, Nr. 5, S. 150.

Uliron:

Bericht der Berliner Med. Ges.: Klin. Wschr. 1938, Nr. 45, S. 1597.
Bericht der Med. Ges. Freiburg i. Br. Klin. Wschr. 1938, Nr. 46, S. 1634.
Bericht der Med. Gesellschaft Kiel: Münch. Med. Wschr. 1938, Nr. 27, S. 1051.
Blaich: Münch. Med. Wschr. 1939, Nr. 5, S. 171.
L. Bürger: Dtsch. Med. Wschr. 1938, Nr. 20, S. 709.
L. Bürger: zit. nach Münch. Med. Wschr. 1938, Nr. 12, S. 461.
Dermatologisches Uebersichtsreferat: Münch. Med. Wschr. 1938, Nr. 33, S. 1288.
Engelhart u. Birkenmaier: Klin. Wschr. 1938, Nr. 38, S. 1325.
Euler: Münch. Med. Wschr. 1938, Nr. 17, S. 625.
Felke: Dtsch. Med. Wschr. 1937, Nr. 37, S. 1395.
Felke: Münch. Med. Wschr. 1937, Nr. 47, S. 1867.
Freusberg: Dtsch. Med. Wschr. 1938, Nr. 22, S. 776.
Gertler: Klin. Wschr. 1938, Nr. 40, S. 1401.
Grütz: Münch. Med. Wschr. 1937, Nr. 31, S. 1201.
Hartung: Münch. Med. Wschr. 1938, Nr. 49, S. 1899.

Hüllstrung: Klin. Wschr. 1938, Nr. 43, S. 1518.
Hüllstrung: Klin. Wschr. 1938, Nr. 43, S. 1515.
Hüllstrung und Krause: Dtsch. Med. Wschr. Nr. 4, 1938, S.114.
Hüllstrung und Krause: Dtsch. Med. Wschr. 1938, Nr. 34, S. 1213.
Jacob: Dtsch. Med. Wschr. 1938, Nr. 22, S. 786.
Literaturblätter der Firma Bayer, I. G. Farbenindustrie, A. G. Leverkusen.
Hilde Müller; Dtsch. Med. Wschr. 1938, Nr. 50, S. 1798.
Konr. Nützel: Erfahrungen mit Uliron in der Behandlung der Go. (Diss. 1938).
F. Schäfer: Dtsch. Med. Wschr. 1939, Nr. 10, S. 373.
B. Spiethoff: Dtsch. Med. Wchschr. 1938, Nr. 31, S. 1097.
Stümpke: Dtsch. Med. Wschr. 1938, Nr. 9, S. 292.
Stümpke: Dtsch. Med. Wschr. 1938, Nr. 22, S. 785.
A. Tietze: Münch. Med. Wschr. 1938, Nr. 9, S. 332.
Verhandlungsbericht der wissenschaftlichen Versammlung Hamburg: Dtsch. Med. Wschr. 1938, Nr. 2, S. 72.
H. Weber: Klin. Wschr. 1938, Nr. 26, S. 915.

Atebrin:

Bericht der Berliner Med. Ges.: Kl. Wschr. 1936, Nr. 37, S. 1330.
K. Choremis u. G. Spiliopoulos: Dtsch. Med. Wschr. 1938, Nr. 47, S. 1680.
G. Hecht: Klin. Wschr. 1935, Nr. 20, S. 714.
G. Hecht: cit. nach Dtsch. Med. Wschr. 1937, Nr. 3, S. 117.
W. Kikuth: Dtsch. Med. Wschr. 1932, Nr. 14, S. 530.
Kikuth u. Schönhöfer: Münch. Med. Wschr. 1935, Nr. 8, S. 304.
S. Lajos: Münch. Med. Wschr. 1934, Nr. 1, S. 22.
Literaturblätter der Firma Bayer: I. G. Farbenindustrie, A. G. Leverkusen.
H. Mauss u. F. Mietsch: Klin. Wschr. 1933, Nr. 33, S. 1276.
P. Mühlens: Münch. Med. Wschr. 1932, Nr. 14, S. 537.
A. Naeve, Kingsbury: cit nach Dtsch. Med. Wschr. 1935, Nr. 16, S. 648.
E. G. Nauck u. B. Malamos: Klin. Wschr. 1936, Nr. 25, S. 888.
F. M. Peter Dtsch. Med. Wschr. 1932, Nr. 14, S. 533.
Ronnefeldt: Klin. Wschr. 1933, Nr. 25, S. 986.
Sioli: Dtsch. Med. Wschr. 1932, Nr. 14, S. 531.
C. J. Strom, Batavia: Klin. Wschr. 1935, Nr. 21, S. 756.
Zeitschriftenreferat: Klin. Wschr. 1933, Nr. 42, S. 1662.

Lebenslauf.

Als Tochter des Oberpostschaffners Gerhard Thissen und seiner Ehefrau Maria, geb. Seitz, wurde ich, Agnes Thissen, am 22. Juni 1915 zu Düsseldorf geboren. Nach 13-jährigem Besuch der dortigen St. Angelaschule, eines Oberlyzeums reformrealgymnasialer Richtung unter Leitung der Ursulinen, erlangte ich Ostern 1934 das Zeugnis der Reife. Anschließend genügte ich meiner Arbeitsdienstpflicht. Im Wintersemester 1934/35 begann ich das medizinische Studium an der Universität zu Innsbruck. Mein zweites und drittes Semester absolvierte ich in Köln, wo ich im März 1936 den ersten Abschnitt der ärztlichen Vorprüfung ablegte. Im Sommersemester 1936 ging ich nach Würzburg und bestand hier im Februar 1937 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Vorprüfung. Die klinischen Semester verbrachte ich in Würzburg, wo ich im September 1939 das Medizinstudium beendete.

Würzburg, im September 1939.

Ehrenwörtliche Versicherung.

Ich versichere hiermit ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keinerlei weitere Hilfsmittel benutzt habe.

Würzburg, im September 1939.

Agnes Thissen.